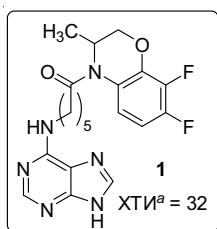


УД-36. СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОНЬЮГАТОВ ПУРИНА С 3,4-ДИГИДРО-3-МЕТИЛ-7,8-ДИФТОР-2Н-[1,4]БЕНЗОКСАЗИНОМ

О. А. Воздвиженская, В. В. Мусияк, Г. Л. Левит, В. П. Краснов

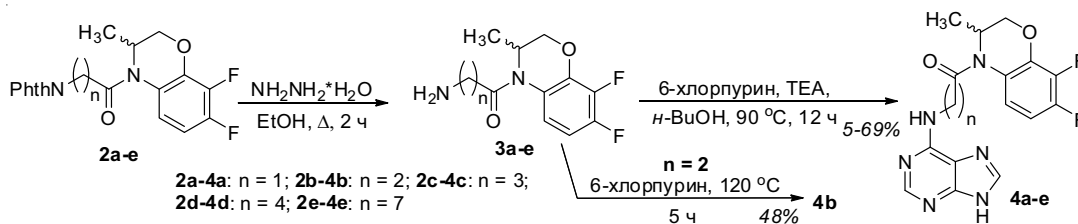
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22

E-mail: olgavozdv@mail.ru

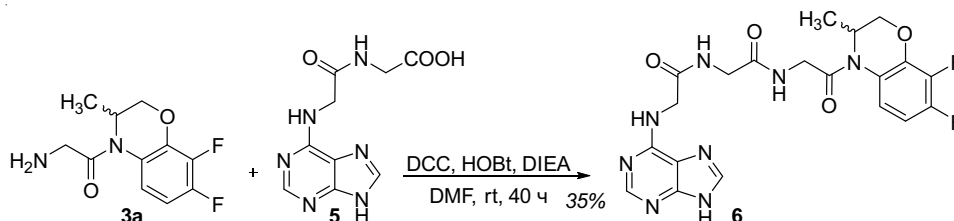


Поиск противовирусных агентов, обладающих отличным от известных препаратов механизмом действия, представляется важной задачей медицинской химии. Ранее нами был получен конъюгат пурина с (*RS*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2Н-[1,4]бензоксазином **1**, проявляющий высокую активность в отношении вируса простого герпеса первого типа (ВПГ-1), в том числе в отношении ацикло-виррезистентного штамма. В связи с этим возник интерес к модификации длины и природы линкера между фрагментами пурина и гетероциклического амина. Нами

были получены структурные аналоги соединения **1**, содержащие остатки различных ω-аминокислот (глицина, β-аланина, γ-аминомасляной, 5-аминопентановой, 8-аминооктановой). Обработка фталоил-производных **2 а – е** гидразингидратом в кипящем этаноле приводила к соответствующим аминам, которые без выделения вводили в реакцию нуклеофильного замещения хлора в 6-хлорпурине при нагревании в *n*-бутаноле в присутствии триэтиламина с образованием конъюгатов **4 а – е** – гомологов соединения **1**. Конъюгаты **4 а, с – е** получены с удовлетворительными выходами (41–69 %), в то время как синтез производного β-аланина **4 б** (*n* = 2) был осложнен образованием побочных продуктов, целевое соединение выделено с выходом 5 %. Проведение реакции нуклеофильного замещения в отсутствие растворителя и основания позволило получить продукт **4 б** с выходом 48 %.



Также был синтезирован конъюгат **6**, содержащий в качестве линкера фрагмент трипептида Gly–Gly–Gly. Конденсация амина **3 а** с N-(пурин-6-ил)глицилглицином **5** в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC), N-гидроксисбензотриазола (HOBT) и N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) приводила к продукту **6** с выходом 35 %.



Изучение противовирусной активности в отношении ВПГ-1, проведенное в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, показало, что среди синтезированных соединений производное **4 e** ($n = 7$) проявляет высокую противогерпетическую активность (ХТИ* = 39). В результате исследований активности синтезированных конъюгатов пурина в отношении вируса гриппа А (подтипы H3N2, H5N1, H1N1), проведенного в ГНЦ ВБ «Вектор», также установлено, что некоторые из них обладают значительной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-01077).

* ХТИ (химико-терапевтический индекс) – это отношение цитотоксической концентрации к концентрации, при которой происходит ингибирование вирусиндуцированного цитопатического эффекта.